University of Tsukuba Library

Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth

著者	齊藤 誠
内容記述	Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (A), no. 6226, 2012.3.23 Joint authors: Tomohiro Kamoda ... [et al.] Includes supplementary treatises Includes bibliographical references
発行年	2012
その他のタイトル	アディポネクチン遺伝子多型と臍帯血アディポネクチン、胎内発育の関係
URL	http://hdl.handle.net/2241/118044

【351】

氏　名（本籍）	齋藤　誠（茨城県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 6226 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	**Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth** （アディポネクチン遺伝子多型と臍帯血アディポネクチン、胎内発育の関係）

主　査	筑波大学教授	医学博士	吉川裕之
副　査	筑波大学准教授	博士（医学）	鈴木浩明
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	磯部和正
副　査	筑波大学助教	博士（医学）	飯嶋良味

論文の内容の要旨

（目的）

アディポネクチン（以下 ApN）は、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインで、成人において肥満や体重増加とともに減少する。2 型糖尿病やインスリン抵抗性をもった患者では ApN は減少し、ApN はインスリン感受性に影響を与えるとされている。また胎児発育にはインスリンが重要な役割を果たしているため、インスリン感受性に影響を与えている ApN が胎児発育に影響を与えていることが推測されるが、ApN の胎児発育における役割は十分に解明されていない。ApN 遺伝子多型は成人では ApN 濃度に関係し、2 型糖尿病や冠動脈疾患のリスクと関係している。本研究は ApN の胎児発育における役割を解明するため、日本人新生児において ApN 遺伝子多型と出生体重・臍帯血 ApN 濃度の関係を検討した。

（対象と方法）

筑波大学附属病院で出生した在胎 35 週以上かつ出生体重 2,000g 以上の新生児 526 名を対象とした。対象は全て AGA 児で、胎児発育に明らかに影響を及ぼす母体の高血圧、糖尿病、薬物服用者、喫煙者と多胎、重症新生児仮死児、奇形児の他、出生時に呼吸障害を認めた新生児は除外した。身体計測は、体重は 1g 単位、身長と頭囲は 0.1cm 単位で計測し、臍帯血 ApN 濃度は ELISA 法で測定した。検討する遺伝子多型は HapMap website の日本人における ApN 遺伝子データを元にして、Haploview ソフトを使用して選択した 7 多型（SNP rs182052, rs710445, rs16861205, rs12495941, rs1501299, rs3774261, and rs2082940）とドイツ人新生児の ApN 遺伝子多型の検討で臍帯血 ApN に有意差を認めた 1 多型（SNP rs266729）の計 8 多型とした。多型の検討は臍帯血の DNA を抽出し、Taqmann Assay-on-Demand™ SNP Typing System を使用して行った。

（結果）

臍帯血 ApN は在胎週数（$r = 0.14, P < 0.01$）、出生体重（$r = 0.23, P < 0.01$）、出生体重 SD スコア（$r = 0.21, P < 0.01$）、出生身長（$r = 0.13, P < 0.01$）、ponderal index（$r = 0.15, < 0.01$）と有意な相関を認めた。ApN 遺伝子多型と出生体重 SD スコアとの検討では 5'near 領域の rs266729 の G アリルを持つ群で、有意に出生体重 SD スコアが高かったが（CC: -0.06 ± 0.75 versus CG: 0.20 ± 0.64 versus GG: 0.07 ± 0.78；$P = 1.65 \times 10^{-3}$, adjusted $P =$

9.90×10^{-3})、臍帯血 ApN で補正後には有意ではなかった。多型と ApN の関係は、SD スコアと同じように rs266729 の G アリルを持つ群で有意に臍帯血 ApN が高値で（CC: 34.1 ± 20.2 versus CG: 44.3 ± 26.1 versus GG: 54.1 ± 36.7μg/ml, $P = 2.80 \times 10^{-9}$, adjusted $P = 1.68 \times 10^{-8}$)、出生体重 SD スコアで補正後も有意であった（$P = 6.63 \times 10^{-8}$, adjusted $P = 3.98 \times 10^{-7}$)。

(考察)

成人において血清 ApN は体脂肪と負の相関を認めるとされているが、本研究では臍帯血 ApN は出生体重 SD スコア・脂肪と正の相関を認めた。胎児では脂肪細胞のサイズ、数が急激に増大し、アディポネクチンを分泌しやすい新しく分化した脂肪細胞で構成されること、脂肪細胞の肥満による ApN のネガティブフィードバックが欠如していること、ApN を多く分泌する褐色細胞が優位なことなどが相違の理由として考えられる。ApN 遺伝子多型と臍帯血 ApN の検討はドイツ人新生児の報告だけである。rs17300539・rs266729・rs1501299 の 3 つの多型を検討し、本研究と同様に rs266729 の多型において G アリルを持つ群が臍帯血 ApN が高値であると報告している。rs266729 は ApN の転写活性を刺激する SP1 binding site に存在し、ApN の産生を低下させるといわれているが、成人の報告では rs266729 の多型の有無により ApN 濃度の違いは認めていない。本研究では、rs266729 の G アリルを持つ群で臍帯血 ApN が高値であり、この違いは ApN の産生・制御機構が胎児・新生児では小児・成人とは異なるためと推測される。ApN 遺伝子多型と出生体重の検討については、rs17300539 の A アリルが LAG 児の増加に関係しているというブラジル人での報告があるのみである。日本人では rs17300539 の A アリルの頻度が極めて低いため、rs17300539 は検討しなかった。本研究で rs266729 と出生体重 SD スコアに有意な関係を認めたが、臍帯血 ApN で補正を行うと有意ではなかったことから、rs266729 は ApN 濃度を介して出生体重 SD スコアに影響を与えている可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、ApN 遺伝子多型・出生体重 SD スコア・臍帯血 ApN の関係に着目し、ApN 遺伝子多型が ApN 濃度を介して出生体重に影響している（ApN 濃度が高くなると出生体重が増加する）ことを示唆したことに独創点がある。ApN 遺伝子多型は成人では ApN 濃度に関係し、2 型糖尿病や冠動脈疾患のリスクとの関係が知られている。ApN 濃度は成人においては肥満とともに減少するなど胎児とは一見矛盾する理由も今後の解明が期待される。fetal programming の解明にも貢献しうる論文として高く評価される。

平成 24 年 1 月 11 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。